

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 18 日現在

機関番号：24402  
研究種目：基盤研究（C）  
研究期間：2009 年 4 月～2011 年 3 月  
課題番号：21613007  
研究課題名（和文）  $\beta$  アミロイド PET におけるアミロイド陰性認知症患者の臨床的特徴に関する研究  
研究課題名（英文） A study of the clinical features of PIB-negative dementia patients in amyloid PET  
研究代表者  
嶋田 裕之（SHIMADA HIROYUKI）  
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：90254391

研究成果の概要（和文）：PIB 陰性認知症は臨床的にはアルツハイマー病と診断されているが、アミロイド PET が陰性でアミロイドの蓄積が証明されない認知症患者を意味する。本研究では、上記の定義に当てはまる PIB 陰性認知症患者 11 例に対して、FDG-PET、MRI およびその SPM 解析、MIBG 心筋シンチグラフィ、髄液中の A $\beta$  および Tau 蛋白の測定、ApoE 遺伝子多型を決定した。その結果 11 例の PiB 陰性認知症のうち 3 例が AGD, 3 例が FTLD, 1 例が NFTD、そして 2 例が孤発性 AD と診断された。

研究成果の概要（英文）：**Background/Aims:** We previously found that some cases of clinically diagnosed Alzheimer's disease (AD) were rated as Pittsburgh compound-B (PiB)-negative by amyloid imaging (ie, cases of PiB-negative dementia). These may involve diseases that do not have pathological amyloid accumulation in the brain, such as dementia with Lewy bodies (DLB), frontotemporal lobar degeneration (FTLD), argyrophilic grain disease (AGD), and neurofibrillary tangle-predominant dementia (NFTD), as well as AD itself. The present study was designed to analyze the clinical features of PiB-negative dementia patients in detail with cerebrospinal fluid (CSF) analysis and neuroradiological tests. **Methods:** Of the 64 cases of clinically diagnosed AD, 14 were rated PiB-negative with PiB-positron emission tomography (PET). Eleven of these were further analyzed using CSF biomarker levels and findings from magnetic resonance imaging (MRI), fluorodeoxyglucose (FDG)-PET, <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy, and voxel-based morphometry (VBM). **Results:** When examined by <sup>123</sup>I-MIBG myocardial scintigraphy, the PiB-negative dementia group differed slightly from the healthy control group in both the early and delayed phases, and the H/M ratio was significantly higher in the PiB-negative dementia group than in the DLB group. Analyses of CSF biomarkers and MRI and FDG-PET findings among the 11 cases of PiB-negative dementia suggested AGD in 3 cases, FTLD in 3 cases, NFTD in 1 case, and AD in 2 cases. **Conclusion:** PiB-negative dementia is unlikely to include DLB, while it most likely includes diseases of tauopathy, such as FTLD, AGD, and NFTD. A better understanding of PiB-negative dementia is expected to further improve the accuracy of clinical diagnosis of AD.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：非侵襲的神経イメージング

キーワード：アミロイド PET, アルツハイマー病, バイオマーカー, アミロイド陰性認知症

### 1. 研究開始当初の背景

近年アルツハイマー病の病理所見である老人班に存在するアミロイドたんぱくをPETにて画像化することが成功し、アミロイドPETと呼ばれている。最初に成功したPiBは、現在世界中でもっとも広く利用されている化合物である。我々の施設でも2006年に成功して以来100例以上の患者や健常成人に行ってきた。通常アルツハイマー病では脳内にアミロイドが豊富に蓄積しているため、このPiB-PETは陽性となる。しかしそうした臨床的にはアルツハイマー型認知症と診断している患者さんの中にPiB-PETが陰性である患者が存在することに気づき、PiB陰性認知症として報告した。その背景病理は高齢者タウオパチーを主として、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症また弧発性のアルツハイマー病が含まれるのではないかと考えられていた。

### 2. 研究の目的

上記の定義に当てはまるPiB陰性認知症患者に対して、FDG-PET、MRI、MIBGF心筋シンチ、髄液中のA $\beta$ およびTau蛋白の測定、ApoE遺伝子多型の決定し、その背景病理として、どのような疾患が存在するか確認することにある。

### 3. 研究の方法

当科物忘れ外来を受診する認知症患者の中から、上記の定義に当てはまるPiB陰性認知症患者を抽出し、それらの患者に対して、FDG-PET、MRI、髄液中のA $\beta$ およびTau蛋白の測定を行い、ApoE遺伝子多型を決定する。またレビー小体型認知症を鑑別するためにMIBGF心筋シンチを行う。これは中枢神経疾患には保険適応外となるため倫理委員会の了承を得ている。また高齢者タウオパチーの中の嗜銀顆粒性認知症を鑑別するためにMRIにて本疾患に特徴的な前方海馬の萎縮を定量的に評価するため、画像のSPM解析を行う。

### 4. 研究成果

PiB陰性認知症と診断された症例は14例であったが、上記の全ての検査を行えたのは11例であった。そのため解析はこれら11例を対象として行った。PiB陰性認知症群の中にはMIBGF心筋シンチで取り込みの低下が認められるレビー小体型認知症と考えられる患者は存在しなかった。またMRIにて前方海馬の萎縮を定量的に評価するために行ったSPM解析では側頭葉内側面で有意な萎縮を示し、AGDと考えられた患者が3例認められた。し

かし PIB 陰性認知症全体としての解析では側頭葉内側面には有意な萎縮は認めず、楔前部で統計学的に有意な萎縮が認められた。また前頭側頭葉で萎縮が認められたり、FDG-PET でブドウ糖代謝が低下して前頭側頭型認知症と考えられる症例が 3 例認められた。また髄液のパターンから AD と考えられる症例が 2 例認められた。以上 11 例の PiB 陰性認知症のうち 3 例が AGD, 3 例が FTLD, 1 例が NFTD、そして 2 例が孤発性 AD と診断された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Kiyohara, Y. Miyake, M. Koyanagi, T. Fujimoto, S. Shirasawa, K. Tanaka, W. Fukushima, S. Sasaki, Y. Tsuboi, T. Yamada, T. Oeda, H. Shimada, et al. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population 2011 BMC Neurology C. 11: 89 – 97、査読有り
- ② Y. Yamakawa, H. Shimada, S. Ataka, A. Tamura, H. Masaki, H. Naka, T. Tsutad a, A. Nakanishi, .Shiomi, Y. Watanabe, T. Miki Two cases of dementias with motor neuron disease evaluated by Pittsburgh compound B-positron emission tomography 2011 Neurological scien 33: 87 – 92、査読有り
- ③ H. Shimada, S. Ataka, J. Takeuchi, H. Mori, S. Wada, Y. Watanabe, T. Miki. PiB -negative dementia -a possibility of misdiagnosis of patients with non-Alzheimer's disease (AD) type dementia as having AD. 2011 J Geriatric Psy Nerology 24: 123 – 126、査読有り
- ④ H. Shimada, S. Ataka, T. Tomiyama, H. Takechi, H. Mori, T. Miki. Clinical Course of Patients with Familial Early-Onset Alzheimer's Disease Potentially Lacking Senile Plaques Bearing the E693Delta Mutation in Amyloid Precursor Protein. 2011 Dement Geriatr Cogn Disord 32: 45 -54 査読有り
- ⑤ Kiyohara, Y. Miyake, M. Koyanagi, T. Fujimoto, S. Shirasawa, K. Tanaka, W. Fukushima, S. Sasaki, Y. Tsuboi, T. Yamada, T. Oeda, H. Shimada, et al. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population 2011 BMC Neurology C. 11: 89 – 97、査読有り
- ⑥ Hitomi Okuboa,, Yoshihiro Miyake, Satoshi Sasakia,, Kentaro Murakami, Keiko Tanaka, Wakaba Fukushima, Chikako Kiyoharaf Yoshio Tsuboi, Tatsuo Yamada, Tomoko Oedah, Hiroyuki Shimadai, et al. Dietary patterns and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan 2011 European J Neurol 11: 89 – 97、査読有り
- ⑦ Takami Tomiyama, Shogo

Matsuyama, Hiroyuki Iso, Tomohiro Umeda, Hiroshi Takuma, Kiyohisa Ohnishi, Kenichi Ishibashi, Rie Teraoka, Naomi Sakama, Takenari Yamashita, Kazuchika Nishitsuji, Kazuhiro Ito, Hiroyuki Shimada, et al. : A mouse model of amyloid oligomers: their contribution to synaptic alteration, abnormal tau phosphorylation, glial activation, and neuronal loss in vivo. J Neuroscience. 30 (14). p.4845-4856, 2010、査読有り

⑧ Hiroyuki Shimada, Takami Miki, Akiko Tamura, Suzuka Ataka, Masanori Emoto, Yoshiki Nishizawa : Neuropsychological Status of Elderly Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice 2009 p.224-227、査読有り

⑨ Victor L. Villemagne, Suzuka Ataka, Toshiki Mizuno, William S. Brooks, Yasuhiro Wada, Masaki Kondo, Gareth Jones,; Yasuyoshi Watanabe,; Rachel Mulligan, Masanori Nakagawa, Takami Miki, Hiroyuki Shimada, et al. : High striatal amyloid  $\beta$ -peptide deposition across differential Alzheimer disease mutation types. Arch Neurol. 66: 1537-1544, 2009、査読有り

⑩  
〔学会発表〕(計 7件)

① Suzuka Ataka, Hiroyuki Shimada, Jun Takeuchi, Akitoshi Takeda, Akiko Tamura, Motokatsu Kanemoto, Kazuhiro Ito, Jyoji

Kawabe, Kazuhiro Takahashi, Yasuhiro Wada, Aki Nakanishi, Tsuyoshi Tsutada, Susumu Shiomi, Hiroshi Mori, Yasuyoshi Watanabe, Takami Miki Follow-up study of PiB negative dementia International Conference on Alzheimer's Disease 2011, July 17 フランス、パリ

② Takahiko Tokuda, Masaki Kondo, Takashi Kasai, Yoko Oishi, Suzuka Ataka, Hiroyuki Shimada, Takami Miki, Hiroshi Mori, and Masanori Nakagawa Intravenous immunoglobulin improved cognitive functions in patients with Alzheimer's disease without any changes in PIB retention in the brain 2011, July 18 フランス、パリ

③ H. Takeuchi, S. Ataka, M. Nishida, T. Miki, H. Shimada Characteristics of Neuropsychological Findings of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Patients Who Show Negative Results in Amyloid Imaging. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease. 2010, July 11 ホノルル、ハワイ

④ Suzuka Ataka, Hiroyuki Shimada, Jun Takeuchi, Jyoji Kawabe, Kazuhiro Takahashi, Yasuhiro Wada, Aki Nakanishi, Tsuyoshi Tsutada, Susumu Shiomi, Hiroshi Mori, Yasuyoshi Watanabe, Takami Miki. Both PiB positive and negative MCIs have similar risk of conversion to dementia. Alzheimer's Association

International Conference on Alzheimer's Disease. 2010, July 11  
ホノルル、ハワイ

- ⑤ H. SHIMADA, S. ATAKA, J. TAKEUCHI, A. NAKANISHI, J. KAWABE, S. SHIOMI, H. MORI, T. MIKI, M. SHIGEMATSU, Y. WADA, Y. WATANABE; PiB negative Dementia. - Pitfall of clinical diagnosis of Alzheimer's disease 12th International conference of Alzheimer's disease 2009, July 12 オーストリア、ウィーン
- ⑥ Suzuka Ataka, Hiroyuki Shimada, Jun Takeuchi, Jyoji Kawabe, Makoto Shigematsu, Yasuhiro Wada, Aki Nakanishi, Tsuyoshi Tsutada, Susumu Shiomi, Hiroshi Mori, Yasuyoshi Watanabe, Takami Miki; <sup>11</sup>C-PIB-PET imaging and cognitive statement in Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and healthy aging : 1-1.5 Year follow-up study. 12th International conference of Alzheimer's disease. 2009, July 13 オーストリア、ウィーン
- ⑦ Yamamoto K. Shimada H. Mori H. : Biochemical analysis of intracellular oligomers. Neuroscience 2009, Nov 13 米国、シカゴ

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

嶋田 裕之 (SHIMADA HIROYUKI)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号 : 90254391

##### (2) 研究分担者

安宅 鈴香 (ATAKA SUZUKA)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・研究医  
研究者番号 : 40549755

三木 隆己 (MIKI TAKAMI)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号 : 90194002

渡邊 恭良 (WATANABE YASUYOSHI)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・特任教授  
研究者番号 : 40144399

(3) 連携研究者  
なし